



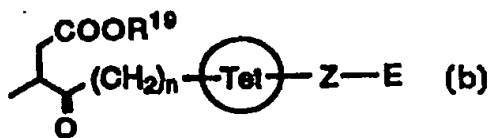
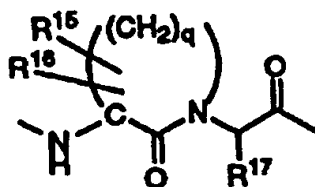
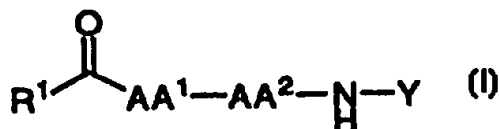
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07D 257/04, 403/12, 413/12, 417/12, C07K 5/06, 5/062, A61K 31/505, 31/55, 36/05</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO97/24339</p> <p>(43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03801</p> <p>(22) 国際出願日 1996年12月26日(26.12.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/351241 1995年12月27日(27.12.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 大元和之(OHMOTO, Kazuyuki)(JP/JP) 田中 真(TANAKA, Makoto)(JP/JP) 宮崎 徹(MIYAZAKI, Tohru)(JP/JP) 大野博之(OHNO, Hiroyuki)(JP/JP) 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihiisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |

(54) Title: TETRAZOLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 テトラゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬

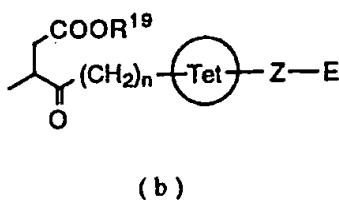
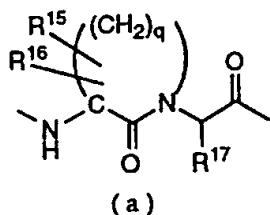
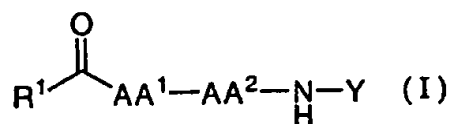


(57) Abstract

Tetrazole derivatives represented by general formula (I), nontoxic salts thereof, and drugs containing the same as the active ingredient. Because of having an inhibitory effect on the interleukin-1 β converter enzyme, the compounds of general formula (I) are useful in the prevention and/or treatment of various inflammatory diseases, wherein R¹ represents H, alkyl, alkoxy, a carbocycle, a heterocycle, alkyl or alkoxy substituted by a carbocycle or a heterocycle, etc.; AA¹ represents a single bond or (i); AA² represents a single bond or (ii); or AA¹ and AA² may together form a group of formula (a); Y represents a group of formula (b) wherein the Tet ring represents a tetrazole ring; Z represents alkylene, alkenylene, O, S, SO, SO₂, NR²⁶ or alkylene wherein methylene is substituted by O, S, SO, SO₂ or NR²⁶; and E represents H, alkyl, COOR²⁷ or (iii), wherein the Cyc ring represents a carbocycle or a heterocycle.

(57) 要約

一般式 (I) で示されるテトラゾール誘導体、その非毒性塩、およびそれらを有効成分とする医薬を提供する。一般式 (I) の化合物はインターロイキン-1 β 変換酵素阻害作用を有するので、種々の炎症性疾患の予防および/または治療に有用である。



[式 (I) 中、 R^1 はH、アルキル、アルコキシ、炭素環、ヘテロ環、炭素環あるいはヘテロ環により置換されたアルキルまたはアルコキシ等；

AA^1 は単結合、 $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -NH-C(=O)- \end{array}$ の基； AA^2 は単結合、 $\begin{array}{c} R^9 \\ | \\ -N-C(=O)- \\ | \\ R^{10} \end{array}$ の基；

AA^1 および AA^2 は一緒になって式 (a) の基；Yは式 (b) の基 (基中、Tet環はテトラゾール環；Zはアルキレン、アルケニレン、O、S、SO、SO₂、NR²⁶、アルキレン基中のメチレンがO、S、SO、SO₂、NR²⁶で置き変わったアルキレン；EはH、アルキル基、COOR²⁷、

$\text{---}(\text{Cyc})-(R^{20})_p$ の基 (Cyc環は炭素環、ヘテロ環))]。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|----|-----------|-----|-------------|----|----------|-----|------------|
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LR | リベリア | RU | ロシア連邦 |
| AM | アルメニア | EES | スペイン | LS | レソト | RSD | ロシア連邦 |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LT | リトアニア | SG | シンガポール |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LV | ラトヴィア | SI | スロベニア |
| AZ | アゼルバイジャン | GB | イギリス | LU | ルクセンブルグ | SK | スロバキア |
| BB | バルバドス | GA | ガボン | LV | ラトヴィア | SN | セネガル |
| BE | ベルギー | GBE | イギリス | MC | モナコ | SR | スリナム |
| BF | ブルキナ・ファソ | GE | グルジア | MD | モルドバ | SZ | スワジランド |
| BG | ブルガリア | GH | ガーナ | MG | マダガスカル | TD | チャド |
| BJ | ベナン | GN | ギニア | MK | マケドニア | TG | トーゴ |
| BR | ブラジル | GR | ギリシャ | VI | ベトナム | TJ | タジキスタン |
| BY | ベラルーシ | HU | ハンガリー | ML | マリ | TM | トルクメニスタン |
| CA | カナダ | IE | アイルランド | MN | モンゴル | TR | トルコ |
| CC | 中央アフリカ共和国 | IS | アイスランド | MR | モロッコ | TT | トリニダード・トバゴ |
| CG | コンゴ | IT | イタリア | MW | モザンビーク | UG | ウガンダ |
| CH | スイス | JP | 日本 | MX | メキシコ | US | 米国 |
| CI | コート・ジボアール | KE | ケニア | NE | ニジェール | UZ | ウズベキスタン |
| CN | 中国 | KG | キルギスタン | NL | オランダ | VN | ベトナム |
| CZ | チェコ共和国 | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NO | ノルウェー | YU | ユーゴスラビア |
| DE | ドイツ | KR | 大韓民国 | NZ | ニュージーランド | | |
| DK | デンマーク | KZ | カザフスタン | PL | ポーランド | | |
| | | LI | リヒテンシュタイン | PT | ポルトガル | | |
| | | LK | スリランカ | RO | ルーマニア | | |

明細書

テトラゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬

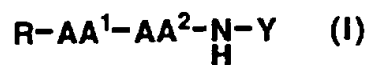
5

技術分野

本発明はテトラゾール誘導体に関する。

さらに詳しくは、1) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害活性を有する一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるテトラゾール誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、

2) それらの製造方法、および

15

3) それらを含む薬剤に関する。

背景技術

20

インターロイキン-1 (IL-1) は、免疫反応、炎症反応、造血反応および神経内分泌系の機能発現の制御等に直接あるいは間接的に関与し、生体制御の上で中心的な役割をしているサイトカインである。IL-1 には、等電点の異なる2種類の分子が存在し、それぞれ IL-1 α (pI = 5)、IL-1 β (pI = 7) と名付けられている。これらは共に、分子量 31 k d の前駆体として合成される。このうち、IL-1 β 前駆体は IL-1 レセプターに結合できず、生物活性を発現しない。IL-1 β 変